



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Galectina-3 e a Resposta à Terapêutica na Insuficiência Cardíaca

- Revisão Sistemática -

Autora: Margarida Pimentel Nunes

Orientador: Dr. Paulo Cantiga

Ano Letivo 2015/2016

Clínica Universitária Medicina I

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Índice

Resumo	3
Abstract.....	3
Abreviaturas.....	4
Introdução	5
Métodos	6
Resultados.....	9
Discussão	15
Conclusão	20
Agradecimentos	20
Bibliografia.....	21

Resumo

A Galectina-3 (Gal-3) é um biomarcador de fibrose. Níveis elevados de Gal-3 têm sido associados a doenças como a Insuficiência Cardíaca (IC), doença renal crônica, fibrose pulmonar, cancro (sobretudo na presença de metástases), entre outros. Na IC, os estudos focam-se sobretudo no papel prognóstico deste marcador, mas também no diagnóstico e resposta terapêutica. Esta revisão sistemática incidiu sobre a relação da Gal-3 com a resposta à terapêutica. Recorreu-se a bases de dados *online*: selecionaram-se 8 artigos sobre a Gal-3 como marcador de resposta à terapêutica e 12 artigos sobre o papel da Gal-3 na predição da resposta à terapêutica para efeitos de estratificação de risco. Com os estudos disponíveis, a Gal-3 não parece ser um biomarcador fidedigno como marcador de resposta à terapêutica. Sendo um marcador de fibrose e, portanto, da progressão da doença, não reduz significativamente os seus níveis após terapêutica. No entanto, a determinação clínica de *cutoffs* poderá ser útil na seleção de doentes para terapêuticas específicas, gerindo os recursos terapêuticos de forma mais eficaz. A heterogeneidade dos estudos e a reduzida dimensão das amostras não permitem conclusões significativas e a sua aplicação clínica na área da resposta terapêutica.

Abstract

Galectin-3 (Gal-3) is a fibrosis biomarker. High levels have been associated with diseases such as heart failure (HF), chronic kidney disease, pulmonary fibrosis, cancer (especially in the presence of metastasis), among others. In HF, studies focus mostly on its role as a prognostic biomarker, but also as a diagnosis and therapeutic response biomarker. This systematic review focuses on the latter. A screening of online databases was performed, with a selection of 8 articles on Gal-3 as a biomarker to therapeutic response and 13 articles on Gal-3 as a predictor of therapeutic response, to serve as a risk stratifier for patients. With the available articles, Gal-3 did not appear to be a reliable biomarker for therapeutic response, as it marks fibrosis and, therefore, disease progression, which explains the non-significant reduction of its levels after proper treatment. However, the clinical determination of cutoffs might be useful for the selection of patients suitable for specific therapies, making it possible for a more efficient management of therapeutic resources. The heterogeneity of studies and the reduced patient population make it difficult to assess significant conclusions that are applicable to the therapeutic response area.

Abreviaturas

ARM – Antagonista dos Recetores Mineralocorticóides

BNP – Péptido Natriurético tipo-B

CV – Cardiovascular

DAVE – Dispositivo de Assistência ao Ventrículo Esquerdo

DCI – Desfibrilhador Cardioversor Implantável

EFA – Exercício Físico Aeróbio

ESC – Sociedade Europeia de Cardiologia

FEj – Fração de Ejeção

FMUL – Faculdade de Medicina de Lisboa

FV – Fibrilhação Ventricular

Gal-3 – Galectina-3

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFEr - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

ICFEp - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

IM – Insuficiência Mitral

n.s. – Não Significativo

NYHA – *New York Heart Association*

NTproBNP – Terminal-N do pro-BNP

OR – *Odds Ratio*

PDE-5 – Fosfodiesterase-5

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

TRC-D – Terapia de Ressincronização Cardíaca com Desfibrilhador

TV – Taquicardia Ventricular

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome que resulta de uma alteração estrutural ou funcional do enchimento ou esvaziamento ventricular, originando sintomas como dispneia, fadiga e edema. Tem carácter progressivo e heterogéneo e está frequentemente associada a comorbilidades (como hipertensão arterial, diabetes, síndrome metabólica e cardiopatia isquémica).⁽¹⁾ A prevalência europeia da IC é de cerca de 1,4% em adultos com menos de 50 anos, e de 16% a partir dos 80 anos⁽²⁾, e a taxa de mortalidade é de 26% em doentes abaixo dos 75 anos, passando para 56% acima dos 75 anos.⁽³⁾ Estes valores apelam à investigação de métodos de diagnóstico, de forma a intervir precocemente na evolução da doença, prevenindo ou adiando a perda de qualidade de vida e os custos económicos associados. Uma das formas de maximizar a eficácia diagnóstica e terapêutica é a utilização de biomarcadores específicos da doença, de modo a tentar prever o seu comportamento; a própria doença pode progredir sob tratamento, sendo importante monitorizar os doentes durante a terapêutica.

A Galectina-3 (Gal-3) é uma proteína da família das lectinas, proteínas com a capacidade de se ligarem a

glicídios. Devido às suas elevadas especificidade e afinidade para p-galatosídeos, estas proteínas servem como moléculas de reconhecimento intracelular e intercelular, tendo elevadas concentrações intra e extracelularmente.^(4, 5) O nome Galectina-3 surgiu após convenção, existindo publicações prévias com outras denominações, tais como Mac-2, EBO, CBP-35, CBP-30 e L-29.⁽⁶⁾ O gene que codifica a Gal-3 é o LGALS3 (*lectine galactoside-binding, soluble*)⁽⁷⁾, que no humano se localiza no cromossoma 14 (locus q21-q22).⁽⁸⁾ Nos mamíferos, os locais com maior expressão de Gal-3 são os macrófagos ativados, basófilos e mastócitos ^(9, 10), algumas células epiteliais (intestinais e renais) ^(11, 12) e neurónios sensoriais ⁽¹³⁾, e a sua secreção pode ser induzida através de estímulos como a inflamação, na qual tem um papel ativo ^(9, 10) – participando na quimiotaxia, crescimento e diferenciação celular e apoptose.^(14, 15, 16)

A expressão de Gal-3 aumenta na inflamação, pelo que se considera que participe na fisiopatologia de várias patologias, nomeadamente doenças fibróticas (insuficiência cardíaca (IC), fibrose pulmonar, fibrose renal, cirrose hepática), neoplasias e processo de metastização.⁽⁶⁾ Níveis elevados de Gal-3

(> 8 ng/mL) estão fortemente associados à mortalidade em doentes com IC crónica estável.⁽¹⁷⁾ Níveis acima de 17,6 ng/mL ocorrem em doentes com IC moderada a grave.^(18, 19) A utilização de Gal-3 está aprovada pela FDA (*Food*

and Drugs Administration) como biomarcador diagnóstico e prognóstico da IC, que recomenda um *cutoff* de 17,8ng/mL.⁽²⁰⁾ Este artigo vai-se basear no papel da Gal-3 na resposta à terapêutica da IC.

Métodos

Para a realização desta revisão sistemática, foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Cochrane, Embase e Wiley, através da utilização das palavras-chave: “Galectin”, “Galectin-3”, “Heart Failure”, “Treatment”, “Therapy” e “Therapeutic”; a **Tabela 1** sumariza o método de busca e os respectivos resultados obtidos. Esta pesquisa decorreu em Março de 2015.

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática cumprem os seguintes critérios: o artigo deve referir-se (1) à Galectina-3, (2) ao papel da Gal-3 na Insuficiência Cardíaca, (3) à resposta à terapêutica/tratamento e (4) ser do tipo ensaio clínico ou revisão sistemática. Os critérios de exclusão de artigos foram: (1) referir-se a outra galectina que não a Gal-3, (2) não se referir à IC; (3) focar aspetos que não a resposta à terapêutica (ex.:, diagnóstico, prognóstico); (4) estar noutra língua que não inglês ou por-

tuguês; (5) ser realizado em modelo animal.

Foram eliminados 80 artigos repetidos, 17 artigos não acessíveis através da VPN da FMUL e 1 artigo que foi retirado. Por aplicação dos critérios de exclusão, excluíram-se através do título: 1 artigo não inglês ou português, 59 artigos que não se referiam à Gal-3, e 155 artigos que, embora fossem referentes ao papel da Gal-3 na IC, não incidiam especificamente sobre o seu papel como biomarcador na resposta à terapêutica. Foram excluídos ainda 4 artigos realizados em modelos animais. Através da leitura integral, foram excluídos 1 artigo não referente à Gal-3, 15 artigos não referentes à resposta à terapêutica; 11 artigos sob a forma de comentário, revisão não-sistemática ou introdução ao tema foram também excluídos. As bibliografias dos restantes artigos foram revistas manualmente, de forma a identificar outros artigos de interesse para o

tema, tendo sido identificados 14. Este processo está esquematizado no diagrama de fluxo da **Figura 1**.

Após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, e revisão bibliográfica manual, foram incluídos 20 artigos nesta revisão.

Base de Dados	Palavras-Chave	Número de Artigos Obtidos
Pubmed	galectin AND heart failure AND (treatment OR therapy OR therapeutical)	85
Cochrane	galectin-3 AND heart AND (treatment OR therapeutic)	13
Embase/ Science Direct	galectin AND heart failure AND (treatment OR therapeutic*) AND LIMIT-TO(cids, "271027,271057,272560,273580,282890,271073,272407,271330,271896,272480,280296,271223,271331,272039", "Journal of the American College of Cardiology, International Journal of Cardiology, Journal of Cardiac Failure, Heart Failure Clinics, JACC: Heart Failure, The American Journal of Cardiology, American Heart Journal, Clinica Chimica Acta, Clinical Biochemistry, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, The American Journal of Pathology, Pharmacology & Therapeutics, Free Radical Biology and Medicine, The Journal of Heart and Lung Transplantation") AND LIMIT-TO(contenttype, "1,2", "Journal").	235
Wiley	galectin-3 in Article Titles AND heart failure in All Fields AND (treatment OR therapeutic) in All Fields	17
Total		350

Tabela 1- Bases de dados e palavras-chave utilizadas na pesquisa e número de artigos respectivos obtidos

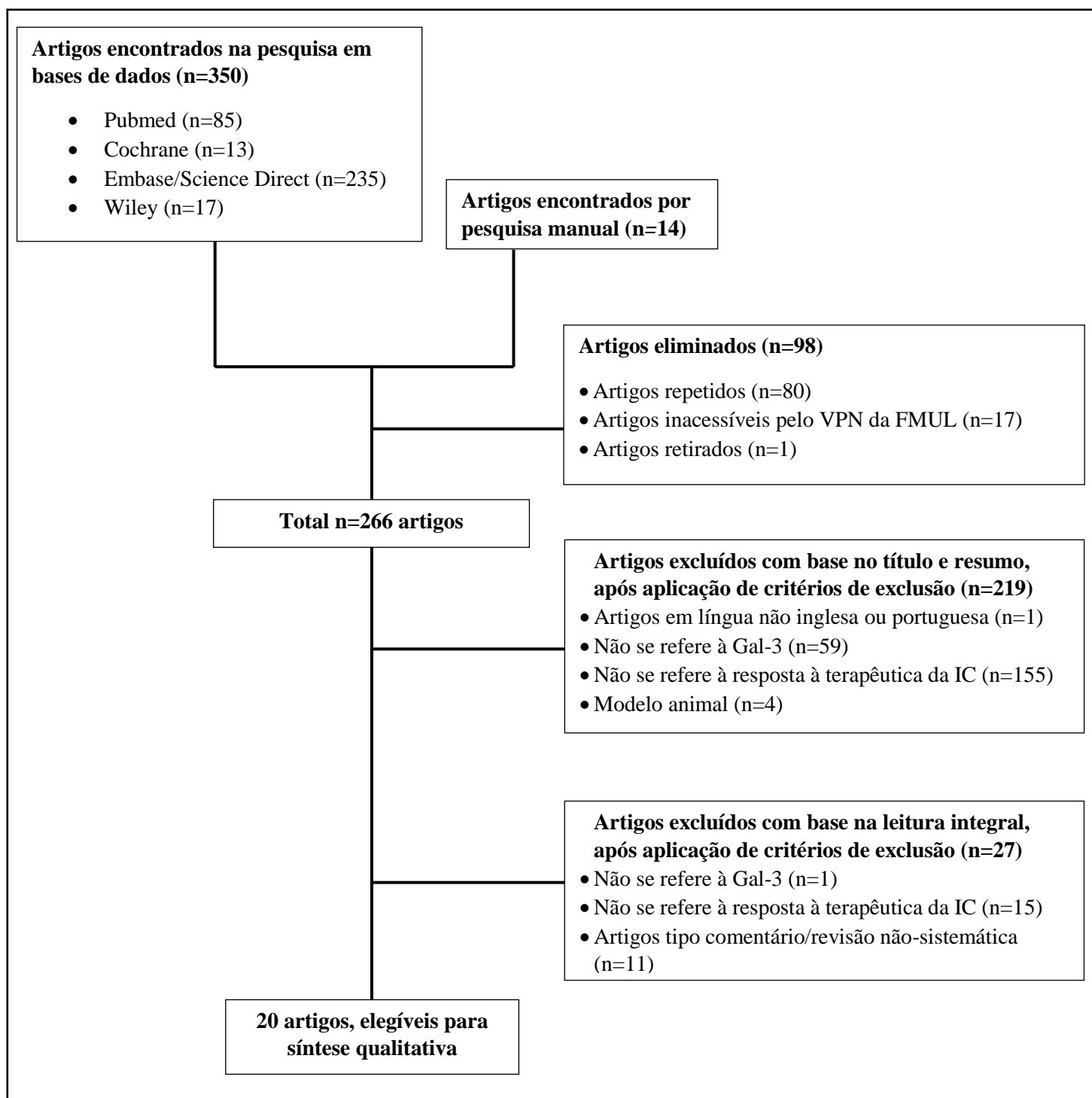


Figura 1- Diagrama de Fluxo do processo de realização da presente revisão sistemática

Resultados

Nos 20 artigos selecionados, existem duas vertentes principais da análise da Gal-3 e a resposta à terapêutica da IC: o papel da Gal-3 como biomarcador de resposta à terapêutica (8 artigos) e a pertinência da Gal-3 como preditora da resposta à terapêutica, isto é, como adjuvante na estratificação de risco dos doentes (12 artigos). Dos 20 artigos, apenas 13 estavam acessíveis para leitura integral, tendo sido utilizado o resumo nos restantes 7 artigos. Os resultados estão resumidos nas **Tabelas 2 e 3**, e são descritos de seguida.

Gal-3 como biomarcador da resposta à terapêutica

Vários estudos incidiram sobre o efeito dos ARM nos níveis de Gal-3. Um subestudo do Aldo-DHF avaliou os níveis de Gal-3 em 377 doentes com IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp) que tomavam espironolactona (vs. placebo), demonstrando que os doentes com níveis superiores apresentavam maior mortalidade e hospitalizações por IC, independentemente da toma de espironolactona, e que os níveis de Gal-3 não eram influenciados pelo fármaco.⁽²¹⁾ Por outro lado, num estudo de 112 doentes com IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER), a tomar espi-

ronolactona, verificou-se uma queda significativa dos níveis de Gal-3 após 6 meses de seguimento; esta redução dos níveis de Gal-3 veio associada a uma melhoria na classe NYHA e ao aumento da distância percorrida em 6 minutos; todavia, este estudo não tinha grupo de controlo.⁽²²⁾ Um estudo com eplerenona em 26 doentes com IC direita pós-cirurgia de *switch* auricular por transposição de grandes vasos mostrou que os doentes do grupo de estudo apresentavam uma diminuição significativa de Gal-3 após 1 ano de tratamento, comparativamente ao placebo; porém, mantiveram globalmente a mesma classe NYHA, havendo reduções não significativas dos volumes telediastólicos ventriculares.⁽²³⁾ Um estudo referente à utilização de losartan (vs. placebo) em 20 doentes com ICFEp por miocardiopatia hipertrófica mostrou que os níveis de Gal-3 subiam menos nos doentes do grupo de estudo, mas a diferença não foi significativa.⁽²⁴⁾ Um outro estudo em 45 doentes com IC descompensada mediu níveis de Gal-3 na admissão e 1 semana após início de tratamento e, contrariamente aos níveis do péptido natriurético tipo-B (BNP), os níveis de Gal-3 não reduziram em resposta ao tratamento.⁽²⁵⁾ Quanto à utilização de desfibriladores,

um subestudo do CARE-HF fez medições pré- e pós-colocação de TRC-D (Terapia de Ressincronização Cardíaca com Desfibrilhador) em 260 doentes, e após 18 meses de seguimento não houve descida da Gal-3, embora os doentes do grupo de estudo tenham tido melhoria do prognóstico. Não há menção à evolução clínica ou ecocardiográfica destes doentes.⁽²⁶⁾

Relativamente à terapêutica de suporte circulatório mecânico em doentes com IC terminal, existe um estudo com 37 doentes nos quais foram implantados DAVE (Dispositivos de As-

sistência ao Ventrículo Esquerdo), e no qual foi demonstrada uma diminuição significativa dos níveis medianos de Gal-3 após 136 dias, na ordem das 2.7ng/mL; não há menção à evolução clínica pós-colocação do DAVE, apenas evolução laboratorial, com melhoria do colesterol, ureia, creatinina e hemoglobina glicada.⁽²⁷⁾ Por outro lado, um estudo com 55 doentes com IC terminal teve resultados contrários, embora tendo um período menor de seguimento (30 dias), não detetaram diminuição significativa da Gal-3 após colocação de dispositivo de suporte mecânico circulató-

Modelo (Amostra)	Autor; Ano (Estudo)	Intervenção	Conclusão
ICFEp (n=377)	Edelmann, F; 2015 (Aldo-DHF)	Espironolactona	Gal-3 não modulada pela espironolactona (efeito n.s.)
ICFEr (n=112)	Deveci, OS; 2015	Espironolactona	Gal-3 desce após 6 meses de tratamento (39±21→33±22ng/mL; p<0.001)
IC direita pós switch auricular em transposição de vasos (n=26)	Dos, L; 2013 (Evedes)	Eplerenona	Gal-3 diminui nos doentes após 1 ano a tomar eplerenona (↓0.02ng/mL) vs placebo (↑0.72ng/mL) (p=0.17)
ICFEp por MCH (n=20)	Shimada, YJ; 2013	Losartan	Gal-3 subiu menos nos doentes que tomavam losartan (↑0.9±2.4 vs 1.8±1.6 ng/mL; p=0.38)
IC Aguda (n=45)	Cuiping, Z; 2014	Compensação da IC	Níveis de Gal-3 não se alteraram após 1 semana de tratamento (p>0.05)
ICFEr (n=260)	Lopes-Andrès, N; 2012 (CARE-HF)	TRC-D	Gal-3 não desceu em resposta ao TRC-D, após 18 meses (p>0.05)
IC terminal (n=37)	Ahmad, T; 2015	DAVE	Gal-3 diminui de 24.7→22ng/mL, após 136 dias (p=0.04)
IC terminal (n=55)	Milting, H; 2008	Suporte Circulatório Mecânico	Gal-3 não desceram significativamente nos primeiros 30 dias

Tabela 2- Gal-3 como biomarcador de resposta à terapêutica. ICFEp – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; Gal-3 – Galectina-3; n.s. – Não Significativo; ICFEr – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; IC – Insuficiência Cardíaca; MCH – Miocardiopatia Hipertrofica; TRC-D – Terapia de Ressincronização Cardíaca com Desfibrilhador

rio. Neste estudo, níveis altos de Gal-3 apenas se correlacionaram com desfechos fatais dos doentes.⁽²⁸⁾

Gal-3 como preditor da resposta à terapêutica

Existem vários estudos que admitem que a Gal-3 possa ser um marcador preditivo, que permita seleccionar os doentes que mais beneficiam de certa terapêutica. Um subestudo do Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) estudou a correlação dos níveis basais de Gal-3 e suas variações com o prognóstico de 1650 doentes com ICFEr (quanto à mortalidade e primeiro evento mórbido, (morte súbita com ou sem ressuscitação, administração de um inotrópico endovenoso ou vasodilatador por mais de 4 horas ou hospitalizações); e ainda quais os efeitos do valsartan nos níveis de Gal-3, averiguando se esta molécula pode prever a resposta ao tratamento. Os autores verificaram que, após 4 meses, existe uma diferença significativa: o grupo do valsartan (vs placebo) tinha níveis globalmente mais elevados de Gal-3, facto que os autores hipotetizam ter derivado da diminuição da excreção renal de Gal-3 consequente à toma de um ARA II, pois o aumento de Gal-3 não foi acompanhado de um agravamento clínico ou ecocardiográfico. Adicionalmente, os

doentes que tomaram valsartan e com níveis de Gal-3 abaixo da mediana ($<16.2\text{ng/mL}$) tinham menor número de hospitalizações do que os doentes com níveis acima da mediana.⁽¹⁹⁾

Uma análise de subgrupo de um outro estudo - o CORONA – incidiu sobre a utilização da rosuvastatina (vs. placebo) em 1492 doentes com ICFEr de causa isquémica. Os doentes com $\text{Gal-3} \leq 19\text{ng/mL}$ e que tomaram rosuvastatina tiveram uma redução estatisticamente significativa de *outcomes* primários (morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral; $p=0,014$), redução da mortalidade total ($p=0,038$) e redução das hospitalizações por IC ($p=0,017$). Em doentes com níveis $>19\text{ng/mL}$, a diferença entre a rosuvastatina e o placebo deixou de ser significativa.⁽²⁹⁾

Vários estudos foram feitos quanto à importância da relação dos níveis de Gal-3 com a utilização dos antagonistas dos recetores mineralocorticóides (ARM). O estudo PROTECT, com 151 doentes com ICFEr, avaliou o efeito de adição ou intensificação de um ARM, tendo como *outcomes* eventos cardiovasculares, *remodeling* ventricular, segurança e melhoria da qualidade de vida. A conclusão foi que, em doentes cujos níveis de Gal-3 fossem superi-

ores a 20ng/mL, o risco de eventos cardiovasculares duplicava, independentemente do tratamento com os ARM, mesmo em regime intensivo ($p=0,76$). Os autores consideraram que a Gal-3 teve apenas um papel prognóstico nos doentes com valores elevados deste biomarcador, não tendo relação com a resposta ao ARM. Tendo tido acesso apenas ao resumo, não foi possível aceder aos dados dos doentes com Gal-3 <20ng/mL.⁽³⁰⁾ Um subestudo do HF-ACTION (um estudo aleatorizado e controlado), que contava com uma subpopulação do estudo original, utilizou amostras de 895 doentes com ICFeR, e os *endpoints* foram mortalidade ou hospitalização por qualquer causa. Os autores concluíram que não existe interação significativa entre os níveis de Gal-3 e a utilização de ARM ($p=0,76$). Este subestudo foi retrospectivo, e as doses e tipo de ARM não foram especificados.⁽³¹⁾ Num subestudo do estudo COACH, avaliou-se o efeito da administração da espironolactona em doentes hospitalizados com diagnóstico de agudização (ou descompensação) da IC. Formaram-se 4 grupos de doentes: (1) os que iniciaram espironolactona após alta; (2) os que já tomavam e mantiveram; (3) os que suspenderam após alta; (4) os que nunca tomaram.

Ambos os grupos que tiveram alta com espironolactona tiveram redução do número de rehospitalizações e mortalidade nos primeiros 30 dias após alta, tendo os doentes com ICFeR pior prognóstico do que os doentes com ICFeR. Os doentes que mais beneficiaram da administração deste fármaco apresentavam níveis elevados de Gal-3, bem como de creatinina, NTproBNP e ST-2, pelo que os autores sugerem que doentes com níveis elevados destes biomarcadores podem ser elegíveis para iniciar ou continuar a terapêutica com espironolactona antes da alta.⁽³²⁾

Quanto à utilização de inibidores da fosfodiesterase-5, um subestudo do RELAX estudou a relação entre os níveis pré-terapêuticos de Gal-3 e a resposta subsequente ao sildenafil em 208 doentes com ICFeR. Ao contrário da maioria dos estudos, estes autores hipotetizaram que níveis mais elevados de Gal-3 identificariam doentes mais sensíveis à terapêutica, numa perspetiva clínica (tolerância ao exercício, sintomas congestivos e qualidade de vida), ecocardiográfica, ventilatória e laboratorial (NTproBNP e Gal-3). Após ajuste para outras variáveis, os autores concluíram que a Gal-3 não identifica doentes que possam beneficiar da toma de sildenafil ($p=0,53$).⁽³³⁾

Um estudo com 26 doentes com ICFEr focou-se na utilidade da Gal-3 como preditor da resposta ao exercício físico aeróbio. A resposta à terapêutica foi definida como uma mudança de 6% no pico de consumo de oxigénio após exercício físico aeróbio numa passeadeira rolante. Os resultados mostraram que os níveis de Gal-3 eram mais baixos nos doentes que respondiam a 12 semanas de exercício ($p=0.015$).⁽³⁴⁾

Um estudo avaliou a resposta a uma terapêutica cirúrgica – reparação da válvula mitral – em 42 doentes com ICFEr por Insuficiência Mitral (IM), através da quantificação de *remodeling* reverso. Este define-se por uma diminuição do volume telessistólico do $VE \geq 15\%$ ao fim de 6 meses de um tratamento, e traduz-se por uma alteração benéfica da estrutura do miocárdio, representando, portanto, uma regressão do *remodeling* adverso que ocorre após uma agressão – neste caso, a valvulopatia. Constatou-se que os níveis pré-operatórios de Gal-3 nestes doentes se correlacionam com o *remodeling* inverso, pelo que doentes que têm níveis pré-operatórios de Gal-3 abaixo de 18,2ng/mL mostravam uma maior taxa de *remodeling* inverso, acompanhada de uma maior recuperação clínica nesses doentes ($p=0.02$).⁽³⁵⁾

Relativamente a terapêuticas que impliquem colocação de dispositivos ou transplante cardíaco, ou seja, terapêuticas de “última linha”, destacam-se 4 estudos. A implantação de desfibriladores foi abordada em 2 deles, e os resultados não são esclarecedores. Num estudo de 75 doentes com IC, mediu-se a Gal-3 pré-implantação de um Desfibrilhador Cardioversor Implantável (DCI), com o objetivo de verificar se os níveis dos biomarcadores previam a ocorrência de taquicardia (TV) ou fibrilhação ventriculares (FV). Os doentes que tiveram TV/FV tinham níveis superiores de Gal-3 (mediana de $19.7 \pm 8.5 \text{ ng/mL}$ vs $16.2 \pm 6.2 \text{ ng/mL}$ nos doentes sem TV/FV, com $p=0.05$). Os autores propõe a utilização da Gal-3 na estratificação de risco e seleção de doentes que mais beneficiarão da colocação de um DCI, por considerarem que esta prevê eventos de morte súbita.⁽³⁶⁾ Um subestudo do estudo MADIT-CRT investigou a relação entre os níveis de Gal-3 e os *outcomes* clínicos em 654 doentes com ICFEr, aleatorizados para DCI ou Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC-D). Os doentes com TRC-D e Gal-3 $> 53.6 \text{ ng/mL}$ tiveram menos 14.9 eventos primários/100 doentes (evento de IC não fatal ou morte por qualquer causa) e os doentes com níveis de Gal-3 $< 20 \text{ ng/mL}$ tiveram

menos 4,3 eventos primários/100 doentes. Os doentes que colocaram um DCI e com níveis elevados de Gal-3 tiveram menos 11,2 eventos primários/100 doentes; nos doentes com níveis baixos de Gal-3 verificaram-se menos 2,1 eventos primários/ 100

doentes. A presença de bloqueio de ramo esquerdo identificou os doentes que mais beneficiavam de TRC-D. Este estudo sugere que os níveis elevados de Gal-3 são bons preditores de resposta à TRC-D, contrariamente a dados ecocardiográficos (como a Fração de

Modelo (Amostra)	Autor; Ano (Estudo)	Intervenção	Conclusão
ICFEr (n=1650)	Anand, I; 2013 (Val-HeFT)	Valsartan	Gal-3 <16.2ng/mL prevê resposta à terapêutica, diminuindo número de hospitalizações (p=0.03)
ICFEr isquémica (n=1492)	Gullestad, L; 2012 (CORONA)	Rosuvastatina	Gal-3 ≤19ng/mL sob terapêutica têm menos mortalidade total e hospitalização por IC (p=0.036)
ICFEr (n=151)	Gandhi, PU; 2015 (PROTECT)	ARM	Gal-3 >20ng/mL têm o dobro dos eventos CV, papel dos ARM n.s. (p=0.76)
ICFEr (n=895)	Fiuzat, M; 2014 (HF-ACTION)	ARM	Gal-3 sem diferença significativa a prever mortalidade nos doentes com ou sem ARM (p=0.76)
IC Aguda (n=297)	Maisel, A; 2014 (COACH)	Espironolactona	Gal-3 >17.8ng/mL sob terapêutica têm menor mortalidade a 30 dias e rehospitalização por IC (p=0.037)
ICFEp (n=208)	AbouEzzedine, OM; 2015 (RELAX)	Sildenafil	Gal-3 não identifica doentes que respondem aos inibidores da PDE-5 (p=0.53)
ICFEr (n=26)	da Silva, MMF; 2015	EFA 3 vezes/semana	Gal-3 mediana nos doentes que respondem era inferior (1.0pg/mL) do que nos que não responderam (3.2pg/mL) (p=0.015)
ICFEr por IM (n=42)	Kortekaas, KA; 2013	Reparação cirúrgica da válvula mitral	Gal-3 ≤18.2ng/mL têm maior taxa de <i>remodelling</i> reverso (OR 6.58, p=0.02)
IC (n=75)	Francia, P; 2014	DCI	Gal-3 ≥19.7ng/mL têm menos risco de TV/FV (p=0.05)
ICFEr (n=645)	Stolen, CM; 2014	DCI e TRC-D	Gal-3 ≥53.6ng/mL têm menos 65% de risco vs. Gal-3 <53.6ng/mL têm menos 25% de risco de mortalidade e hospitalização por IC vs. placebo (p=0.045)
IC terminal (n=175)	Erkilet, G; 2013	DAVE	Níveis de Gal-3 não prevêm sobrevivência após DAVE (n.s.)
IC terminal (n=62)	Grupper, A; 2015	Transplante Cardíaco	Gal-3 ≥17.8ng/mL têm menos tolerância ao exercício, 2 (p=0.004) e 3 anos (p=0.001) após transplante

Tabela 3- Estudos sobre a Gal-3 como preditora de resposta à terapêutica/estratificadora de risco. **ICFEr** – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; **Gal-3** – Galectina-3; **IC** – Insuficiência Cardíaca; **ARM** – Antagonista dos Recetores Mineralocorticóides; **CV** – Cardiovasculares; **n.s.** - Não Significativo; **ICFEp** – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; **PDE-5** – Fosfodiesterase-5; **EFA** – Exercício Físico Aeróbio; **IM** – Insuficiência Mitral; **OR** – Odds Ratio; **DCI** – Desfibrilhador Cardioversor Implantável; **TV/FV** – Taquicardia Ventricular/Fibrilhação Ventricular; **TRC-D** – Terapia de Ressincronização Cardíaca com Desfibrilhador; **DAVE** – Dispositivo de Assistência ao Ventrículo Esquerdo

Ejeção (FEj)), que não predizem o benefício clínico da TRC-D. Todavia, o efeito foi menos marcado com os DCI.⁽³⁷⁾ Um estudo em 175 doentes que aguardavam transplante cardíaco sob suporte de DAVE, detetou níveis superiores de Gal-3 pré-operatórios em doentes que teriam desfecho fatal após colocação de DAVE. Os autores consideraram que os níveis de Gal-3 não forneceram informação discriminativa suficiente para prever os *outcomes* após implantação de DAVE.⁽³⁸⁾

Por fim, num estudo pré-transplantação cardíaca em 62 doentes, efetuaram-se medições da Gal-3, e níveis elevados ($\geq 17.8 \text{ ng/mL}$) ocorriam em doentes que teriam menor tolerância ao exercício pós-transplante. A tolerância ao exercício foi medida pelo *peak oxygen consumption* (VO₂) durante exercício cardiopulmonar, e os resultados dos doentes com níveis altos vs baixos de Gal-3 foram 17 vs. 23 mL/Kg/min ($p=0.004$) e 17 vs. 24 mL/Kg/min ($p=0.001$) – 2 e 3 anos após o transplante, respetivamente.⁽³⁹⁾

Discussão

A relevância dos biomarcadores na IC

A IC é uma síndrome, não existindo um fator único (clínico, laboratorial ou imagiológico) que defina por si só o seu diagnóstico. O surgimento de biomarcadores, como o BNP e o NTproBNP, é especialmente relevante na IC, pois a clínica nem sempre é fiável: 48% dos doentes com FEj $\leq 30\%$ são assintomáticos.⁽⁴⁰⁾ Alguns estudos sugerem que os doentes beneficiam de uma abordagem guiada por biomarcadores no rastreio, diagnóstico e estratificação de risco. Contudo, a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) considera

que ainda não há evidência suficiente para recomendar terapêutica guiada por biomarcadores na IC, nomeadamente pelos péptidos natriuréticos (Classe IIa, nível de evidência C).^(41, 42) A fibrose cardíaca, para além de dificultar o enchimento ventricular na diástole e a capacidade de bombear o sangue na sístole, fornece substrato estrutural arritmogénico, agravando a IC e aumentando o risco de morte súbita. Na área da estratificação de risco, a capacidade de prever o modo de morte na IC (sendo os principais a falência de bomba e a morte súbita)⁽⁴³⁾, através de biomarcadores, poderá facilitar o processo de

seleção dos doentes para certas terapêuticas dirigidas. O modelo atual preconiza a eleição de doentes para implantação de DCI, TRC-D e DAVE com base na FEj, classe NYHA, e duração de QRS, fatores altamente variáveis, pouco sensíveis e pouco específicos na avaliação da gravidade da doença.⁽⁴⁴⁾ Um biomarcador plasmático que reflita o grau de fibrose miocárdica relacionada com o risco de falência de bomba e morte súbita cardíaca, poderá melhorar a estratificação de risco e facilitar decisões na atribuição de recursos limitados ou com elevados custos económicos.⁽²⁶⁾

Um subestudo do HF-ACTION tentou demonstrar se a Gal-3 poderia ter um papel na previsão do mecanismo de morte, mas a única associação verificada ocorreu entre níveis elevados de Gal-3 ($>13.9\text{ng/mL}$) e a ocorrência de falência de bomba em doentes com ICfEr, contudo esta não atingiu significância estatística ($p=0,17$).⁽⁴³⁾

Péptidos natriuréticos vs. Gal-3: fisiopatologia, diagnóstico, prognóstico e resposta à terapêutica

O BNP e o NTproBNP são libertados pelo miocárdio em situações de sobrecarga e estiramento, apresentam variações intra e interindivíduo⁽⁴⁵⁾ e não são específicas da IC.⁽⁴⁶⁾ A Gal-3 está envolvida no processo de *remodeling*

miocárdico. Nas doenças cardíacas crónicas, é frequente existir uma significativa infiltração macrofágica e uma produção aumentada de colagénio pelos fibroblastos cardíacos, que são em parte responsáveis pelo *remodeling* da estrutura miocárdica.⁽⁴⁷⁾ O *remodeling* cardíaco é um determinante clínico importante da IC, pois está associado à progressão da doença e a um mau prognóstico. No miocárdio normal, a expressão de Gal-3 é baixa, porém esta vai aumentando progressivamente, acompanhando o agravamento da IC. Contudo, não foi encontrada uma correlação significativa entre os níveis de Gal-3 e a FEj do VE, nem com a capacidade funcional dos doentes, pelo que os autores consideraram que a Gal-3 é um marcador diagnóstico menos sensível e menos específico que o NTproBNP, mas superior em termos de prognóstico.⁽⁴⁸⁾ Adicionalmente, níveis basais da Gal-3 (medição única), ainda que elevados, não têm um valor prognóstico tão marcado como a verificação de um aumento contínuo destes, que revela maior mortalidade e morbilidade – especialmente se associados a aumentos concomitantes de BNP.⁽¹⁹⁾ Hoje sabe-se que a Gal-3 é, para além de um biomarcador de fibrose, um interveniente direto no processo de fibrose cardíaca, facto demonstrado num estudo em que se infundiu Gal-3

no saco pericárdico de ratinhos, tendo desencadeado uma extensa fibrose do miocárdio.⁽⁴⁷⁾ Estes dados apontam para a Gal-3 como um possível novo alvo-terapêutico na IC.

No entanto, estudos referem que a contribuição do miocárdio para os níveis circulantes de Gal-3 é mínima. A expressão local de Gal-3 em biópsia do miocárdio é significativamente mais baixa do que os seus valores séricos.⁽³⁸⁾ Os níveis de Gal-3 no seio coronário são, na realidade, mais baixos do que os níveis sistémicos.⁽⁴⁹⁾ Estas observações sugerem a existência de outra origem para os níveis séricos de Gal-3, que está ainda por determinar. Todavia, a função renal surge como uma importante variável nas oscilações séricas da Gal-3 que, tal como os péptidos natriuréticos, apresenta uma variação significativa com a diminuição da TFG: se esta for <30ml/min, os níveis de Gal-3 podem chegar ao dobro dos controlos com TFG normal.⁽⁵⁰⁾ Por outro lado, outras doenças inflamatórias crónicas e/ou fibróticas, que interferem com os macrófagos e com a síntese de colagénio, podem levar a falsos positivos nos doentes com IC. Alguns autores colocam a hipótese de a Gal-3 estar mais elevada em doentes com doença renal, não só por diminuição da excreção urinária dessa molécula, mas também pelo desenvolvi-

to de doença renal crónica com fisiopatologia semelhante à doença cardíaca: uma maior libertação dessa molécula em circulação promove a fibrose renal.

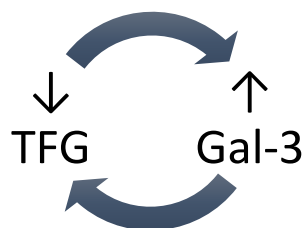


Figura 2- A relação entre a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e a Gal-3 (Galectina-3) parece ser um processo bidirecional

É importante enfatizar que, nos estudos desta revisão sistemática, a Gal-3 tende a não diminuir quando a função cardíaca melhora, sendo por isso considerada um biomarcador “lento”, isto é, os seus níveis plasmáticos não respondem a curto prazo a terapêutica que alivie o *stress* miocárdico, nem tendem a normalizar após compensação da doença (contrariamente ao que se verifica com os péptidos natriuréticos).^(51, 52, 53, 54, 55) Esta característica coaduna-se com o facto de a Gal-3 ser um marcador da fibrogénese (e não de sobrecarga de volume do ventrículo), que é um processo patológico dificilmente reversível. Desta forma, a Gal-3 é, considerando a evidência disponível à data, um biomarcador de utilidade improvável na avaliação da resposta à terapêutica.⁽⁵⁶⁾

Limitações deste estudo

Esta revisão sistemática mostrou que os resultados dos estudos são bastante díspares entre si. Os estudos são muito heterogêneos, têm amostras geralmente pequenas, e por vezes com patologias raras, o que reduz a validade externa do estudo; a maioria são estudos retrospectivos e subanálises de estudos já concluídos, e os prospectivos nem sempre são controlados. Mais de metade destes estudos, sobretudo os mais robustos, debruçam-se na ICFEr, quando a ICFEp é cada vez mais frequente (mais de 50% dos casos).⁽⁵⁷⁾ Também se verifica uma maior incidência dos estudos em terapêuticas de “última linha”, por serem recursos dispendiosos, escassos ou com menor evidência que comprove a sua utilidade, realçando uma necessidade urgente de distribuir estes recursos de forma racional. A utilização de diferentes *kits* de medição da Gal-3 em vários estudos (o *kit* da BG Medicine é o aprovado pela FDA) também dificulta a leitura dos dados obtidos. A maior parte dos estudos nesta revisão sistemática incidem sobre o papel preditivo de Gal-3 (capacidade de mostrar benefício diferencial de uma certa terapêutica com base na sua medição). Porém, a Gal-3 é atualmente considerada um marcador prognóstico (que informa sobre um *out-*

come que surge na ausência de uma terapêutica ou sobre um *outcome* diferente entre doentes com ou sem o marcador, independentemente da terapêutica).⁽⁴²⁾

Para ultrapassar estas barreiras, será necessária uma colaboração entre vários centros, de forma a realizar estudos robustos, prospectivos e com amostras maiores.

Existem ainda limitações intrínsecas a cada estudo. Os únicos 2 estudos que mostram que Gal-3 é um biomarcador estatisticamente significativo de resposta à terapêutica da IC têm amostras pequenas (37 e 112 doentes). Mesmo avaliando o mesmo tipo de terapêutica (por exemplo: ARM), os estudos têm desenhos diferentes, tornando praticamente impossível retirar conclusões fidedignas: o estudo Evedes⁽²³⁾ mostrou uma redução não significativa da Gal-3 nos doentes que tomaram eplerenona; porém, outro estudo com o mesmo fármaco mostra o aumento da Gal-3 em 14%.⁽⁵⁸⁾

A regressão da fibrose verificada ecograficamente noutro estudo, após implantação de desfibrilhadores, não é acompanhada por redução da Gal-3.^(26, 36) O estudo que comparou os DCI com os TRC-D utilizou amostras que ultrapassaram o tempo aconselhado de armazenamento, pelo que os níveis de

Gal-3 poderão ter sido sobrevalorizados.⁽³⁷⁾ No estudo sobre a ocorrência de TV/FV nos doentes com DCI, o número de ocorrências foi demasiado pequeno para retirar conclusões significativas.⁽³⁶⁾

A colocação de DAVE é actualmente utilizada como tratamento “definitivo” ou como ponte para transplantação cardíaca. O auxílio mecânico ao ventrículo remove o *stress* hemodinâmico do coração insuficiente e pode resultar numa ligeira recuperação do miocárdio, o que poderia explicar a descida dos níveis de Gal-3 num dos estudos. Foi um estudo unicêntrico, com uma amostra pequena e que não aderiu a nenhum protocolo de seguimento clínico ou ecocardiográfico, pelo que a diminuição da carga no VE não foi objectivável.⁽²⁷⁾

Em alguns dos estudos verificou-se a subida da Gal-3 ao longo da terapêutica, ao invés da esperada descida. A hipótese colocada para explicar os níveis de Gal-3 superiores no grupo de estudo, para além da óbvia progressão da doença, foi que a utilização de um ARA pode ter contribuído para uma redução precoce da TFG, neste grupo. O aumento da Gal-3 não teve correlação clínica, porque não foi acompanhado de um agravamento da função cardíaca nos doentes sob tratamento com valsartan (monitorizada por ecocardiograma e

péptidos natriuréticos); detetou-se, pelo contrário, uma ligeira melhoria na FEj do ventrículo esquerdo e do BNP. Outra hipótese colocada foi a de que níveis elevados de Gal-3 refletem uma doença cardíaca mais grave, pelo que a administração de um ARAII já não demonstra uma melhoria tão significativa.⁽¹⁹⁾

O estudo que utilizou a rosuvastatina tem resultados positivos, porém a sua interpretação deve considerar que o estudo CORONA não demonstrou redução significativa estatisticamente do *endpoint* primário, consequência de um número de eventos reduzido. A explicação sugerida é semelhante: doentes com níveis menores de Gal-3 sofreram uma perda inferior de miócitos subsequente à isquémia, tendo maior benefício terapêutico.⁽²⁹⁾

A reparação cirúrgica da válvula mitral demonstrou reversão parcial do *remodeling* adverso, que ilustra a relação entre maior dilatação ventricular com maior gravidade da doença e menor probabilidade de recuperação após intervenção cirúrgica.⁽³⁵⁾

Níveis mais elevados de Gal-3 são, assim, vistos como um indicador de “resistência à terapêutica”. Nesses doentes, é premente uma abordagem mais agressiva, pois é expectável, *a priori*, uma inferior resposta à terapêutica habitual.

Conclusão

A Gal-3 é um biomarcador de forte potencial prognóstico, por se correlacionar com a gravidade da doença. Embora não esteja totalmente clarificado, a Gal-3 parece ter um possível papel na estratificação de risco e seleção de doentes para certas terapêuticas, embora os resultados nem sempre sejam compatíveis. A grande heterogeneidade dos estudos incluídos nesta revisão sistemática denota-se pelas diferentes populações incluídas (ICFEp vs. ICFEr, diferentes fisiopatologias), amostras relativamente reduzidas, diferentes tipos de intervenções estudadas, variáveis avaliadas no seguimento dos doentes díspares e utilização de *kits* de medição da Gal-3 distintos. É necessária a realização de um estudo prospetivo e mais

robusto, para se obter um maior grau de evidência. Presentemente, aguardam-se os resultados do estudo REGAL-HF, que avalia o efeito da utilização de um ARM vs. placebo no tratamento de ICFEp descompensada, e consequente efeito nos níveis de Gal-3 ao fim de 90 dias.⁽⁵⁹⁾ Deve-se, contudo, atentar no crescente número de variáveis existentes para avaliar o doente com IC, pois um aumento de complexidade, que não se reflete em utilidade clínica ou económica, torna-se um desperdício de recursos.

A Gal-3 é ainda referida em muitos estudos como um biomarcador “culpado”, com papel ativo na fisiopatologia da IC, pelo que poderá ser um futuro alvo terapêutico.

Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Paulo Cantiga pelas revisões atentas deste trabalho, e pelas suas estimadas sugestões.

Bibliografia

- (1) Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H. W., Tsai, E. J. and Wilkoff, B. L. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 62:e147-239
- (2) Ceia, F., Fonseca, C., Mota, T., Morais, H., Matias, F., de Sousa, A. and Oliveira, A. (2002) Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 4:531-539
- (3) Cleland, J. G., McDonagh, T., Rigby, A. S., Yassin, A., Whittaker, T. and Dargie, H. J. (2011) The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart.* 97:876-886
- (4) Cherayil, B. J., Weiner, S. J. and Pillai, S. (1989) The Mac-2 antigen is a galactose-specific lectin that binds IgE. *J Exp Med.* 170:1959-1972
- (5) Goldstein, I. J. and Hayes, C. E. (1978) The lectins: carbohydrate-binding proteins of plants and animals. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 35:127-340
- (6) Barondes, S. H., Cooper, D. N., Gitt, M. A. and Leffler, H. (1994) Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *Journal of Biological Chemistry.* 269:20807-20810
- (7) Barondes, S. H., Castronovo, V., Cooper, D. N., Cummings, R. D., Drickamer, K., Feizi, T., Gitt, M. A., Hirabayashi, J., Hughes, C., Kasai, K. and et al. (1994) Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell.* 76:597-598
- (8) Raimond, J., Zimonjic, D. B., Mignon, C., Mattei, M. G., Popescu, N. C., Monsigny, M. and Legrand, A. (1997) Mapping of the galectin-3 gene (LGALS3) to human Chromosome 14 at region 14q21-22. *Mammalian Genome.* 8:706-707
- (9) Sato, S. and Hughes, R. C. (1994) Regulation of secretion and surface expression of Mac-2, a galactoside-binding protein of macrophages. *The Journal of Biological Chemistry.* 269:4424-4430
- (10) Liu, F. T. (1993) S-type mammalian lectins in allergic inflammation. *Immunol Today.* 14:486-490
- (11) Lindstedt, R., Apodaca, G., Barondes, S. H., Mostov, K. E. and Leffler, H. (1993) Apical secretion of a cytosolic protein by Madin-Darby canine kidney cells. Evidence for polarized release of an endogenous lectin by a nonclassical secretory pathway. *J Biol Chem.* 268:11750-11757
- (12) Lotz, M. M., Andrews, C. W., Jr., Korzelius, C. A., Lee, E. C., Steele, G. D., Jr., Clarke, A. and Mercurio, A. M. (1993) Decreased expression of Mac-2 (carbohydrate binding protein 35) and loss of its nuclear localization are associated with the neoplastic progression of colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90:3466-3470
- (13) Regan, L. J., Dodd, J., Barondes, S. H. and Jessell, T. M. (1986) Selective expression of endogenous lactose-binding lectins and lactoseries glycoconjugates in subsets of rat sensory neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83:2248-2252
- (14) Liu, F. T. (2000) Galectins: a new family of regulators of inflammation. *Clin Immunol.* 97:79-88

- (15) Raz, A., Carmi, P., Raz, T., Hogan, V., Mohamed, A. and Wolman, S. R. (1991) Molecular cloning and chromosomal mapping of a human galactoside-binding protein. *Cancer Res.* 51:2173-2178
- (16) Rabinovich, G. A., Rubinstein, N. and Toscano, M. A. (2002) Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes. *Biochim Biophys Acta.* 1572:274-284
- (17) Lok, D. J., van der Meer, P., Bruggink-Andre de la Porte, P. W., Lipsic, E., van Wijngaarden, J., van Veldhuisen, D. J. and Pinto, Y. (2007) Galectin-3, a Novel Marker of Macrophage Activity, Predicts Outcome in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 49:A42-A98
- (18) Christenson, R. H., Duh, S. H., Wu, A. H., Smith, A., Abel, G., deFilippi, C. R., Wang, S., Adourian, A., Adiletto, C. and Gardiner, P. (2010) Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. *Clin Biochem.* 43:683-690
- (19) Anand, I. S., Rector, T. S., Kuskowski, M., Adourian, A., Muntendam, P. and Cohn, J. N. (2013) Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail.* 15:511-518
- (20) FDA
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/revIEWS/K093758.pdf.
- (21) Edelmann, F., Holzendorf, V., Wachter, R., Nolte, K., Schmidt, A. G., Kraigher-Krainer, E., Duvinage, A., Unkelbach, I., Dungen, H. D., Tschope, C., Herrmann-Lingen, C., Halle, M., Hasenfuss, G., Gelbrich, G., Stough, W. G. and Pieske, B. M. (2015) Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail.* 17:214-223
- (22) Deveci, O. S., Çelik, A. I., İkikardeş, M. F., Çağlıyan, C. E., Özmen, C., Deniz, A., Akıllı, R. E., Kibar, F., Çetiner, S., Demir, M., Kanadaşı, M. and Demirtaş, M. (2015) OP-86 A Novel BioTarget in Treatment of Heart Failure: Changes in Serum Galectin-3 Levels After Spironolactone Therapy. *Am J Cardiol.* 115:S38
- (23) Dos, L., Pujadas, S., Estruch, M., Mas, A., Ferreira-Gonzalez, I., Pijuan, A., Serra, R., Ordonez-Llanos, J., Subirana, M., Pons-Llado, G., Marsal, J. R., Garcia-Dorado, D. and Casaldaliga, J. (2013) Eplerenone in systemic right ventricle: double blind randomized clinical trial. The evedes study. *Int J Cardiol.* 168:5167-5173
- (24) Shimada, Y. J., Passeri, J. J., Baggish, A. L., O'Callaghan, C., Lowry, P. A., Yannekis, G., Abbata, S., Ghoshhajra, B. B., Rothman, R. D., Ho, C. Y., Januzzi, J. L., Seidman, C. E. and Fifer, M. A. (2013) Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 1:480-487
- (25) Cuiping, Z., Xuefeng, Z., Rong, S., Xin, L. and Wenbo, Z. (2014) The correlation of plasma Gal-3 and NT-ProBNP level with the left ventricular structure and function. *J Am Coll Cardiol.* 64:C189
- (26) Lopez-Andres, N., Rossignol, P., Iraqi, W., Fay, R., Nuee, J., Ghio, S., Cleland, J. G., Zannad, F. and Lacolley, P. (2012) Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 14:74-81
- (27) Ahmad, T., Wang, T., O'Brien, E. C., Samsky, M. D., Pura, J. A., Lokhnygina, Y., Rogers, J. G., Hernandez, A. F., Craig, D., Bowles, D. E., Milano, C. A., Shah, S. H., Januzzi, J. L., Felker, G. M. and Patel, C. B. (2015) Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis,

inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail.* 3:30-39

(28) Milting, H., Ellinghaus, P., Seewald, M., Cakar, H., Bohms, B., Kassner, A., Körfer, R., Klein, M., Krahn, T., Kruska, L., El Banayosy, A. and Kramer, F. (2008) Plasma Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Remodeling in Terminal Heart Failure Patients Supported by Mechanical Circulatory Support Devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 27:589-596

(29) Gullestad, L., Ueland, T., Kjekshus, J., Nymo, S. H., Hulthe, J., Muntendam, P., Adourian, A., Böhm, M., van Veldhuisen, D. J., Komajda, M., Cleland, J. G. F., Wikstrand, J., McMurray, J. J. V. and Aukrust, P. (2012) Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *European Heart Journal.* 33:2290–2296

(30) Gandhi, P. U., Motiwala, S. R., Belcher, A. M., Gaggin, H. K., Weiner, R. B., Baggish, A. L., Fiuzat, M., Brunner-La Rocca, H. P. and Januzzi, J. L., Jr. (2015) Elevated Galectin-3 Does Not Predict Benefit from Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in Patients with Chronic Heart Failure Due to Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 65:A970

(31) Fiuzat, M., Schulte, P. J., Felker, M., Ahmad, T., Neely, M., Adams, K. F., Donahue, M. P., Kraus, W. E., Pina, I. L., Whellan, D. J. and O'Connor, C. M. (2014) Relationship between galectin-3 levels and mineralocorticoid receptor antagonist use in heart failure: analysis from HF-ACTION. *J Card Fail.* 20:38-44

(32) Maisel, A., Xue, Y., van Veldhuisen, D. J., Voors, A. A., Jaarsma, T., Pang, P. S., Butler, J., Pitt, B., Clopton, P. and de Boer, R. A. (2014) Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study). *Am J Cardiol.* 114:737-742

(33) AbouEzzeddine, O. F., Haines, P., Stevens, S., Nativi-Nicolau, J., Felker, G. M., Borlaug, B. A., Chen, H. H., Tracy, R. P., Braunwald, E. and Redfield, M. M. (2015) Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Substudy (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 3:245-252

(34) da Silva, M. M. F., Guimarães, G., Lofrano-Alves, M., Castro, R., Cruz, L., Bocchi, E. and Bacal, F. (2015) Interleukin-6 and Galectin-3 Are Lower in Patients with Heart Failure Who Do Not Response to Exercise Training. *J Am Coll Cardiol.* 65:A1496

(35) Kortekaas, K. A., Hoogslag, G. E., de Boer, R. A., Dokter, M. M., Versteegh, M. I., Braun, J., Marsan, N. A., Verwey, H. F., Delgado, V., Schalij, M. J. and Klautz, R. J. (2013) Galectin-3 and left ventricular reverse remodelling after surgical mitral valve repair. *Eur J Heart Fail.* 15:1011-1018

(36) Francia, P., Adduci, C., Semprini, L., Borro, M., Ricotta, A., Sensini, I., Santini, D., Caprinuzzi, M., Balla, C., Simmaco, M. and Volpe, M. (2014) Osteopontin and Galectin-3 Predict the Risk of Ventricular Tachycardia and Fibrillation in Heart Failure Patients with Implantable Defibrillators. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 25:609-616

(37) Stolen, C. M., Adourian, A., Meyer, T. E., Stein, K. M. and Solomon, S. D. (2014) Plasma galectin-3 and heart failure outcomes in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *J Card Fail.* 20:793-799

(38) Erkilet, G., Özpeker, C., Böthig, D., Kramer, F., Röfe, D., Bohms, B., Morshuis, M., Gummert, J. and Milting, H. (2013) The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 32:221-230

- (39) Grupper, A., Nativi, J., Kushwaha, S., Maleszewski, J., Geske, J., Kremers, W. K., Edwards, B. and Pereira, N. (2015) Pre-Heart Transplant Elevated Galectin-3 Levels Predict Poor Exercise Capacity Post Transplant. *J Am Coll Cardiol*. 65:A899
- (40) McDonagh, T. A., Morrison, C. E., Lawrence, A., Ford, I., Tunstall-Pedoe, H., McMurray, J. J. and Dargie, H. J. (1997) Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 350:829-833
- (41) McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M. A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G. Y. H., Aldo Pietro Maggioni, Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A., Rønnevik, P. K., Rutten, F. H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P. T., Voors, A. A., Zannad, F. and Zeiher, A. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 1787–1847
- (42) Fiuzat, M., O'Connor, C. M., Gueyffier, F., Mascette, A. M., Geller, N. L., Mebazaa, A., Voors, A. A., Adams, K. F., Pina, I. L., Neyses, L., Muntendam, P., Felker, G. M., Pitt, B., Zannad, F. and Bristow, M. R. (2013) Biomarker-guided therapies in heart failure: a forum for unified strategies. *J Card Fail*. 19:592-599
- (43) Ahmad, T., Fiuzat, M., Neely, B., Neely, M. L., Pencina, M. J., Kraus, W. E., Zannad, F., Whellan, D. J., Donahue, M. P., Piña, I. L., Adams, K. F., Kitzman, D. W., O'Connor, C. M. and Felker, G. M. (2014) Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2:260-268
- (44) Ahmad, T., Fiuzat, M., Neely, B., Neely, M. L., Pencina, M. J., Kraus, W. E., Zannad, F., Whellan, D. J., Donahue, M. P., Pina, I. L., Adams, K. F., Kitzman, D. W., O'Connor, C. M. and Felker, G. M. (2014) Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2:260-268
- (45) Schou, M., Dalsgaard, M. K., Clemmesen, O., Dawson, E. A., Yoshiga, C. C., Nielsen, H. B., Gustafsson, F., Hildebrandt, P. R. and Secher, N. H. (2005) Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* (1985). 99:1676-1680
- (46) Tsai, S. H., Lin, Y. Y., Chu, S. J., Hsu, C. W. and Cheng, S. M. (2010) Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. *Yonsei Med J*. 51:151-163
- (47) Sharma, U. C., Pokharel, S., van Brakel, T. J., van Berlo, J. H., Cleutjens, J. P., Schroen, B., Andre, S., Crijns, H. J., Gabius, H. J., Maessen, J. and Pinto, Y. M. (2004) Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 110:3121-3128
- (48) Atabakhshian, R., Kazerouni, F., Raygan, F., Amirrasouli, H., Rahimipour, A. and Shakeri, N. (2014) Assessment of the Relationship between Galectin-3 and Ejection Fraction and Functional Capacity in the Patients with Compensated Systolic Heart Failure. *Int Cardiovasc Res J*. 143-147
- (49) deFilippi, C. R. and Christenson, R. H. (2015) Evolving Role of Galectin-3 as a Cardiac Biomarker: Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Renal Function, Important Pieces of the Puzzle*. *JACC: Heart Failure*. 3:253-256
- (50) Gopal, D. M., Kommineni, M., Ayalon, N., Koelbl, C., Ayalon, R., Biolo, A., Dember, L. M., Downing, J., Siwik, D. A., Liang, C. S. and Colucci, W. S. (2012) Relationship of Plasma Galectin-3 to Renal Function in Patients With Heart Failure: Effects of Clinical Status, Pathophysiology of Heart Failure, and Presence or Absence of Heart

Failure. Journal of the American Heart Association. 1:

(51) Menardi, E., Vado, A., Rossetti, G., Racca, E., Conte, E., Deorsola, A., Bobbio, M. and Feola, M. (2008) Cardiac resynchronization therapy modifies the neurohormonal profile, hemodynamic and functional capacity in heart failure patients. *Arch Med Res.* 39:702-708

(52) Berry, C., Murphy, N. F., De Vito, G., Galloway, S., Seed, A., Fisher, C., Sattar, N., Vallance, P., Hillis, W. S. and McMurray, J. (2007) Effects of aldosterone receptor blockade in patients with mild-moderate heart failure taking a beta-blocker. *Eur J Heart Fail.* 9:429-434

(53) Latini, R., Masson, S., Anand, I., Judd, D., Maggioni, A. P., Chiang, Y. T., Bevilacqua, M., Salio, M., Cardano, P., Dunselman, P. H., Holwerda, N. J., Tognoni, G. and Cohn, J. N. (2002) Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 106:2454-2458

(54) Yoshimura, M., Mizuno, Y., Nakayama, M., Sakamoto, T., Sugiyama, S., Kawano, H., Soejima, H., Hirai, N., Saito, Y., Nakao, K., Yasue, H. and Ogawa, H. (2002) B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *The American Journal of Medicine.* 112:716-720

(55) Stanek, B., Frey, B., Hulsmann, M., Berger, R., Sturm, B., Strametz-Juranek, J., Bergler-Klein, J., Moser, P., Bojic, A., Hartter, E. and Pacher, R. (2001) Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 38:436-442

(56) de Boer, R. A., Lok, D. J., Jaarsma, T., van der Meer, P., Voors, A. A., Hillege, H. L. and van Veldhuisen, D. J. (2011) Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 43:60-68

(57) Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L. and Redfield, M. M. (2006) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 355:251-259

(58) Weir, R. A., Petrie, C. J., Murphy, C. A., Clements, S., Steedman, T., Miller, A. M., McInnes, I. B., Squire, I. B., Ng, L. L., Dargie, H. J. and McMurray, J. J. (2013) Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail.* 6:492-498

(59) Ahmad, T., Fiuzat, M., Pencina, M. J., Geller, N. L., Zannad, F., Cleland, J. G., Snider, J. V., Blankenberg, S., Adams, K. F., Redberg, R. F., Kim, J. B., Mascette, A., Mentz, R. J., O'Connor, C. M., Felker, G. M. and Januzzi, J. L. (2014) Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. *JACC Heart Fail.* 2:477-488